



Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets



EP 1 515 702 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
15.10.2008 Patentblatt 2008/42

(21) Anmeldenummer: **03735628.4**

(22) Anmeldetag: **16.06.2003**

(51) Int.Cl.:
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 9/48 (2006.01)**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2003/006314

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2003/105808 (24.12.2003 Gazette 2003/52)

(54) GEGEN MISSBRAUCH GESECHEERTE DARREICHUNGSFORM

ABUSE-PROTECTED ADMINISTRATION FORM

FORME D'ADMINISTRATION SECURISEE CONTRE L'USAGE ABUSIF

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV

(30) Priorität: **17.06.2002 DE 10227077
25.10.2002 DE 10250083**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.03.2005 Patentblatt 2005/12

(73) Patentinhaber: **Grünenthal GmbH
52078 Aachen (DE)**

(72) Erfinder:
• **BARTHOLOMÄUS, Johannes
52080 Aachen (DE)**
• **KUGELMANN, Heinrich
52068 Aachen (DE)**

(74) Vertreter: **Kutzenberger, Helga et al
Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-95/20947 **WO-A-03/013476**
US-A- 3 980 766 **US-A- 4 070 494**

EP 1 515 702 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste Darreichungsform mit verminderten parenteralen Mißbrauch enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein solches viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen, dass bei einer mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit Extraktion ein vorzugsweise noch nadelgängiges Gel gebildet wird, welches aber selbst beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0002] Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

[0003] Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei einer oralen mißbräuchlich hohen Menge nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich einen raschen Kick, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch den gewünschten Effekt zu erzielen und den Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörser, und der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit, vorzugsweise in notwendigen Mindestmengen, extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Wegen dieser parenteralen Verabreichung werden nur möglichst geringe Mengen einer wäßrigen Flüssigkeit zur Extraktion eingesetzt, insbesondere um eine möglichst kleines Injektionsvolumen mit Wirkstoff zur Verfügung zu haben, das zu dem gewünschten raschen Kick führt. Damit kommt es bei der parenteralen Verabreichung gegenüber der oralen Applikation weiter eher zur einem beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

[0004] Zur Verhinderung dieser Form des Mißbrauchs wurde in der US 4,070,494 vorgeschlagen, der Extraktion eines Wirkstoffes aus einer Darreichungsform durch Zusatz eines quellbaren Mittels vorzubeugen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser auf und bewirkt, dass nur eine geringe Menge an Wirkstoff-haltiger, vom Mißbraucher parenteral applizierbare Flüssigkeit erhalten wird. Der gequollene Hauptteil der Darreichungsform ist nicht applizierbar.

[0005] Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95120947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die jeweils den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und einen oder mehrere Gelbildner in verschiedenen Schichten aufweist.

[0006] Gemäß diesen Lehren des Standes der Technik werden die viskositätserhöhenden Mittel in solchen Mengen zugesetzt, dass das entsprechende Gel mit Hilfe von üblichen Injektionsnadeln nicht verabreicht werden kann.

[0007] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, eine Darreichungsform mit zumindest verminderten Mißbrauchspotential für Wirkstoffe mit einem solchen Potential zur Verfügung zu stellen, die einen vorzugsweise noch möglichen parenteralen, insbesondere intravenösen Mißbrauch der Wirkstoffe, verhindert wird.

[0008] Diese Aufgabe wurde durch Bereitstellung dererfindungsgemäß, festen Darreichungsform gemäß Anspruch 1 gelöst.

[0009] Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit durch Extraktion aus der Darreichungsform gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen mit einer Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 0,9 mm, in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 min.

[0010] Die Viskositätserhöhung des Extraks mit Hilfe ausgewähltem viskositätserhöhenden Mittel führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit zwar erschwert wird, aber noch möglich ist. Des weiteren führt sie dazu, dass der erhaltene Extrakt bzw. das Gel beim Einbringen bei 37°C in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit, z. B. auch durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist.

[0011] Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Extraktes würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

[0012] Unter Nadelgängigkeit des mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise Wasser, aus der erfindungsgemäß, Darreichungsform gewonnene Extrakt bzw. Gel wird im Sinne der vorliegenden Erfindung verstanden, dass das so gebildete Gel durch eine Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 2 mm, vorzugsweise 1,5 mm, besonders bevorzugt 0,6 mm, noch aufgezogen werden kann und auch daraus wieder gespritzt werden kann. Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann, ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung, an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen,

insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren Wirkstoffen. Vorzugsweise wird sie zur Verabreichung eines Wirkstoffs eingesetzt.

[0012] Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

[0013] Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opiates, Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-[1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl]propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzdiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzymorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxyp-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camaezepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzdiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzyloxy-2 β (1 *α H,5 *α H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramide, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenyl-propyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diamprodin, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6*a*-morphinandiol (Dihydromorphan), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*;10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzdiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzdiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinan (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinan (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzdiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethodol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4]benzdiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*,*a*-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-toly-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzdiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 *α* -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo[b, d]pyran-9(6 *α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der***

zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen

5 (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl)-2-but enyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin,

10 Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphene, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl {3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Sebutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.

25 [0014] Die Verbindungen (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1 R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

30 [0015] Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel zur Anwendung in der erfindungsgemäßigen Darreichungsform geeignet ist, wird dieses zunächst in einer entsprechenden Darreichungsform in solchen Mengen formuliert, dass keine nennenswerte ($\pm 5\%$) Beeinflussung der Wirkstoff-Freisetzung gegenüber einer Darreichungsform ohne viskositätserhöhendes Mittel. Die entsprechende Darreichungsform wird außerdem zerkleinert, vorzugsweise gemörserd, und mit 10 ml Wasser bei 25°C extrahiert. Bildet sich weiterhin hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Herstellung einer erfindungsgemäßigen Darreichungsform.

35 [0016] Vorzugsweise kommen eine oder mehrere viskositätserhörende Mittel in der erfindungsgemäßigen Darreichungsform zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avice® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johanniskrokmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pectine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®) Guar-krokmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Keltcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogal 150 ®), Tarakrokmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid-Welan Gum (K1A96), Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind Beispiele für Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind.

40 [0017] Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 1-10 Gew.-% der viskositätserhörenden Mittel bezogen auf die Gesamtformulierung, ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

45 Die viskositätserhörenden Mittel liegen in der erfindungsgemäßigen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg, besonders bevorzugt ≥ 10 mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit vor.

50 [0018] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen solche viskositätserhörende Mittel zum Einsatz, die neben den vorstehend genannten Bedingungen auch bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

55 [0019] Der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential und die viskositätserhörenden Mittel sowie ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zu der erfindungsgemäßigen Darreichungsform formuliert werden. Entsprechende Methoden zur Formulierung der erfindungsgemäßigen

Darreichungsform sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus "Coated Pharmaceutical Dosage Form - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung. Überraschenderweise ist es durch die erfinderische Auswahl der viskositätserhörenden Mittel möglich, die Wirkstoffe und die viskositätserhörenden Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in der erfundungsgemäßen Darreichungsform zu kombinieren, ohne dass die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform gegenüber einer entsprechenden Darreichungsform, die das viskositätserhörende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.

Selbstverständlich ist es aber auch möglich, die viskositätserhörenden Mittel und die Wirkstoffe in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der Darreichungsform zu kombinieren.

[0020] Die erfundungsgemäßen, festen, gegen parenteralen Mißbrauch geschützten Darreichungsformen eignen sich bevorzugt zur oralen oder rektalen Applikation, besonders bevorzugt zur oralen Applikation.

[0021] Sofern die erfundungsgemäße Darreichungsform zur rektalen Applikation vorgesehen ist, liegt sie bevorzugt in Form eines Suppositoriums vor.

[0022] Ist die erfundungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen, liegt sie vorzugsweise in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor.

[0023] Orale osmotische therapeutische Systeme sowie geeignete Materialien und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung. Das entsprechende orale osmotische therapeutische System kann bevorzugt als Ein- oder Zweikammersystem, jeweils mit einschichtigem oder mehrschichtigem Aufbau vorliegen. Vorzugsweise besteht die Push-Schicht in diesen Systemen, d.h. die Schicht, die durch ihr Quellen den osmotischen Druck erzeugt, durch den die darüber liegende Schicht aus dem System herausgedrückt wird, zumindest teilweise aus den erfundungsgemäß zum Einsatz kommenden viskositätserhörenden Mitteln.

[0024] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die oral applizierbare, erfundungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form enthaltend jeweils die Gesamtmasse aus Wirkstoff und viskositätserhöhendem Mittel, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vor. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf.

[0025] Die erfundungsgemäße Darreichungsform kann vorzugsweise auch einen oder mehrere Wirkstoffe, abgemischt mit dem viskositätserhörenden Mittel, zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge.

[0026] Bevorzugt kann die retardierte Freisetzung des Wirkstoffes auch durch die gezielte Auswahl eines oder mehrerer der vorstehend genannten viskositätserhörenden Mittel in geeigneten Mengen als Matrixmaterial erreicht werden. Das für die jeweils gewünschte Freisetzung des Wirkstoffes geeignete Mittel und dessen Menge kann der Fachmann durch einfache Vorversuche ermitteln, wobei selbstverständlich darauf zu achten ist, dass es beim Versuch des Mißbrauchs der resultierenden Darreichungsform, wie vorstehend beschrieben, zu einer Gelbildung kommt.

[0027] In jedem Fall ist darauf zu achten, dass die retardierenden Hilfsstoffe, ebenso wie weitere, ggf. vorhandene Hilfsstoffe nicht mit der Gelbildung interferieren oder die Stabilität des gebildeten Gels beeinträchtigen.

[0028] Sofern die erfundungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

[0029] Durch diesen Überzug wird erreicht, dass die erfundungsgemäße Darreichungsform bei bestimmungsgemäßer Applikation den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0030] Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfundungsgemäße Darreichungsform den Wirkstoff neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff lässt sich eine hohe Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein rasches Abklingen der Wirkung.

[0031] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft

EP 1 515 702 B1

und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

5 Beispiel 1

[0032] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

10	(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	70 mg
	Xanthan, NF	10 mg
15	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	123 mg
	Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
	Gesamtmenge	310 mg

20 wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt: Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Containermischer (Bohle LM 40) 15 min ± 15 s bei einer Drehzahl von 20 ± 1 U/min gemischt und auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

25 [0033] Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in 900 ml Puffer pH 6,8 nach Ph. Eur. bei 37 °C und mit UVspektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle nebst eines Vergleiches mit einer entsprechenden Tablette mit 80 mg Hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC") ohne Xanthan-Zusatz wiedergegeben.

30	Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten gemäß Beispiel 1 (70 mg HPMC +10 mg Xanthan)	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten mit 80 mg HPMC (ohne Xanthan)
35	0	0	0
	30	19	18
	240	62	59
40	480	83	80
	600	88	87
	720	93	93

45 [0034] Eine der Xanthan-haltigen Tabletten wurde gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das gebildete Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren könnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbarbleiben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen 50 in den Gefäßen.

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel wegen sehr schlechter Nadelgängigkeit)

[0035] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

55	(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	
	Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	40 mg	

(fortgesetzt)

5	Xanthan, NF	40 mg	12 %
	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	123 mg	
	Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	
	Magnesiumstearat	3 mg	
	Gesamtmenge	310 mg	

10

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt und bezüglich ihrer Freisetzung untersucht.

15

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	19
240	61
480	81
600	87
720	91

20

25

[0036] Eine der Tabletten wurde gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 war; mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Geles in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

30

Beispiel 3

35

[0037] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

40

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Xanthan, NF	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

45

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

50

[0038] Eine dieser Tabletten wurden gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 und und Luftblasen eingeschlossen hatte. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich erkennbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel ersichtlich waren, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Geles in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

55

Beispiele 4-7

[0039] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

	Beispiel	4	5	6	7
5	(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
15	Carboxymethylcellulose (Tylose C300)	10 mg			
20	Carboxymethylcellulose (Tylose C600)		10 mg		
25	Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)			10 mg	
30	Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)				10 mg
35	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
40	Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
45	Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
50	Gesamtmenge	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0040] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Beispiele 8-13

[0041] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

	Beispiel	8	9	10	11	12	13
35	Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
40	Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 15.000 von Fa. Shinetsu), 15.000 mPa·s	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
45	Xanthan, NF	10 mg	30 mg				
50	Carboxymethylcellulose (Tylose C300)			10 mg			
	Carboxymethylcellulose (Tylose C600)				10 mg		
	Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)					10 mg	
	Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)						10 mg
	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid	4mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
	Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

[0042] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei

die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Beispiele 14-18

[0043] Kapseln mit folgender Zusammensetzung der einfachen Pulvermischung pro Kapsel (Kapselgröße 4)

	Beispiel	14	15	16	17	18
10	Morphinsulfat Pentahydrat	20 mg				
	Xanthan, NF	10 mg				
	Carboxymethylcellulose (Tylose C300)		10 mg			
15	Carboxymethylcellulose (Tylose C600)			10 mg		
	Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)				10 mg	
20	Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)					10 mg
	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	68 mg				
	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg				
25	Magnesiumstearat	1 mg				

[0044] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Patentansprüche

35 1. Gegen parenteralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen aufweist, dass das in einem mit Hilfe von 10 ml Wasser bei 25°C aus der Darreichungsform gewonnene Extrakt ein wirkstoffhaltiges, noch nadelgängiges Gel bildet, welches beim Einbringen mit einer Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 0,9 mm in eine weitere Menge von 37°C warmem Wasser mindestens 1 Minute visuell unterscheidbar bleibt.

40 2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Wirkstoff ein pharmazeutischer Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln ist.

45 3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Wirkstoff ein Opiat, Opioid, Tranquillanz oder ein weiteres Betäubungsmittel ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetra-zolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allyl-prodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethyl-barbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezipramid, 1-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]thiazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazep-oxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-

1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoxyloxy-2β(1α*H*,5α*H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diamprodin, Diamorphin, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6α-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5α-Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanone, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*, 7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5α-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5α-Epoxy-7*α*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-ethenomorphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(*α*-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(*α*-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5α-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethodol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor 2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)-*α*-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,*α*-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*α*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital). 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5α-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10*α*-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6*α**H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norievorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Noripanone, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphone, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pemolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-but enyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin). Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein. 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α , α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin. Promedol, Properidin, Propoxyphen, *N*-(1-Methyl-2-piperindinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl[3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)).

EP 1 515 702 B1

Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*^{*,2*R*^{*})-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol sowie jeweils entsprechende stereoisomere Verbindungen und jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.}

- 5 4. Darreichungsform gemäß Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie ein Stimulanz aufweist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologischen Verbindungen, insbesonderen deren Basen, Salzen und Solvaten.
- 10 5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie ein oder mehrere viskositätserhöhende Mittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium, Carboxymethylcellulose-Natrium, Polyacrylsäure, Johanniskernmehl, Citrus-Pectin, Wachsmaisstärke, Natriumalginat, Guarkeim, Iota-Carrageen, Karaya Gummi, Gellangummi, Galaktomannan, Tarakernmehl, Propylenglykoalginat, Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum und Xanthan-Gummi aufweist.
- 15 6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie die viskositätserhöhenden Mittel in einer Menge von ≥ 5 mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit aufweist.
- 20 7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur oralen Applikation.
8. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vorliegt.
- 25 9. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorliegt.
- 30 10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.
11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie einen magensaftresistenten Überzug aufweist

35

Claims

- 40 1. A parenteral abuse-proofed solid dosage form, **characterised in that**, in addition to one or more active ingredients with potential for abuse, it comprises at least one viscosity-increasing agent in a quantity such that the extract obtained from the dosage form with the assistance of 10 ml of water at 25° forms an active ingredient-containing gel which can still pass through a needle and which, when introduced with a hypodermic needle with a diameter of 0.9 mm into a further quantity of water at 37°C, remains visually distinguishable for at least 1 minute.
- 45 2. A dosage form according to claim 1, **characterised in that** the active ingredient is a pharmaceutical active ingredient selected from the group consisting of opiates, opioids, tranquillisers, preferably benzodiazepine, stimulants and further narcotics.
- 50 3. A dosage form according to claim 2, **characterised in that** the active ingredient is an opiate, opioid, tranquiliser or a further narcotic selected from the group consisting of *N*-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl 4-piperidy}propionanilide (alfentanil), 5,5-diallylbarbituric acid (allobarbital), allylprodine, alphaprodine, 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepine (alprazolam), 2-diethylaminopropiophenone (amfepramone), (±)-α-methylphenethylamine (amphetamine), 2-(α-methylphenethylamino)-2-phenylacetetonitrile (amphetamine), 5-ethyl-5-isopentylbarbituric acid (amobarbital), anileridine, apocodeine, 5,5-diethylbarbituric acid (barbital), benzylmorphine, bezitramide, 7-bromo-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepine-2(3*H*)-one (bromazepam), 2-bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine (brotizolam), 17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-7α[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (buprenorphine), 5-butyl-5-ethylbarbituric acid (butobarbital), butorphanol, (7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-

2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl) dimethylcarbamate (camazepam), (1*S,2S*)-2-amino-1-phenyl-1-propa-
 no (cathine/D-norpseudoephedrine), 7-chloro-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamine 4-oxide (chlor-
 diazepoxide), 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H,5H*)-dione (clobazam), 5-(2-chlorophen-
 yl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (clonazepam), clonitazene, 7-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-
 5
 1,4-benzodiazepine-3-carboxylic acid (clorazepate), 5-(2-chlorophenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]di-
 azepin-2(3*H*)-one (clotiazepam), 10-chloro-11b-(2-chlorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo-[3,2-d][1,4]benzodi-
 azepin-6(5*H*)-one (cloxazolam), (-)-methyl-[3β-benzyloxy-2β(1α*H*,5α*H*)-tropane carboxylate] (cocaine), 4,5α-
 10
 epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (codeine), 5-(1-cyclohexenyl)-5-ethylbarbituric acid (cyclobarbital),
 cyclorphan, cyprenorphine, 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (delorazepam), deso-
 morphine, dextromoramide, (+)-(1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionate (dextropropoxy-
 phene), dezocine, diamprodime, diamorphone, 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (dia-
 zepam), 4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6α-morphinanol (dihydrocodeine), 4,5α-epoxy-17-methyl-3,6a-mor-
 phinandiol (dihydromorphine), dimenoxadol, dimephetamol, dimethylthiambutene, dioxaphetylbutyrate, dipipanone,
 15
 (6*aR,10aR*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (dronabinol), eptazocine, 8-
 chloro-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepine (estazolam), ethoheptazine, ethylmethylthiam-
 butene, ethyl [7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate] (ethyl lofaze-
 pate), 4,5α-epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (ethylmorphine), etonitazene, 4,5α-epoxy-7α-(1-hy-
 droxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (etorphine), *N*-ethyl-3-phenyl-
 20
 8,9,10-trinorbornan-2-ylamine (fencamfamine), 7-[2-(α-methylphenethylamino)ethyl]-theophylline (fenethylline),
 3-(α-methylphenethylamino)propionitrile (fenproporex), *N*-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide (fentanyl), 7-
 chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (fludiazepam), 5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-7-
 nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (flunitrazepam), 7-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-
 25
 1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (flurazepam), 7-chloro-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-
 one (halazepam), 10-bromo-11*b*-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazoly[3,2-d][1,4]benzodi-
 azepin-6(5*H*)-one (haloxazolam), heroin, 4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (hydrocodone), 4,5α-
 30
 epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanone (hydromorphone), hydroxypethidine, isomethadone, hydroxymethyl-
 morphinan, 11-chloro-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepine-4,7-
 (6*H*)-dione (ketazolam), 1-[4-(3-hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanone (ketobemidone), (3*S,6S*)-6-
 dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-yl acetate (levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-dimethylamino-4,4-diphenol-3-
 heptanone (levomethadone), (-)-17-methyl-3-morphinanol (levorphanol), levophenacylmorphone, lofentanil, 6-(2-
 chlorophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylene)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1 (4*H*-one (lo-
 prazolam), 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (lorazepam), 7-chloro-5-(2-
 chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (lormetazepam), 5-(4-chlorophenyl)-2,5-dihy-
 35
 dro-3*H*-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepine
 (medazepam), *N*-(3-chloropropyl)-α-methylphenethylamine (mefenorex), meperidine, 2-methyl-2-propyltrimethyl-
 ene dicarbamate (meprobamate), meptazinol, metazocine, methylmorphine, *N,α*-dimethylphenethylamine (meta-
 mphetamine), (±)-6-dimethylamino-4,4-diphenol-3-heptanone (methadone), 2-methyl-3-o-tolyl-4(3*H*)-quina-
 zolinone (methaqualone), methyl [2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetate] (methylphenidate), 5-ethyl-1-methyl-5-phenyl-
 40
 barbituric acid (methylphenobarbital), 3,3-diethyl-5-methyl-2,4-piperidinedione (methyprylon), metopon, 8-chloro-
 6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine (midazolam), 2-(benzhydrylsulfanyl)-acetamide
 (modafinil), 4,5α-epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (morphine), myrophine, (±)-*trans*-3-(1,1-dimethylheptyl)-
 7,8,10,10α-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo-[b,d]pyran-9(6α*H*)-one (nabilone), nalbuphene, nalor-
 phine, narceine, nicomorphine, 1-methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (nimetazepam), 7-nitro-
 45
 5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (nitrazepam), 7-chloro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (nor-
 dazepam), norlevorphanol, 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanone (normethadone), normorphine, norpi-
 panone, the exudation from plants belonging to the species Papaver somniferum (opium), 7-chloro-3-hydroxy-5-
 phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (oxazepam), (*cis-trans*)-10-chloro-2,3,7,11*b*-tetrahydro-2-methyl-11*b*-
 phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-one (oxazolam), 4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-
 50
 morphinanone (oxycodone), oxymorphone, plants and parts of plants belonging to the species Papaver somniferum
 (including the subspecies setigerum) (Papaver somniferum), papaveretum, 2-imino-5-phenyl-4-oxazolidinone (per-
 noline), 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-but enyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (pentazoc-
 ine), 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid (pentobarbital), ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinecarboxylate)
 (pethidine), phenadoxone, phenomorphone, phenazocine, phenoperidine, piminodine, pholcodeine, 3-methyl-2-
 phenylmorpholine (phenmetrazine), 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid (phenobarbital), α,α-dimethylphenethylamine
 (phentermine), 7-chloro-5-phenyl-1-(2-propynyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (pinazepam), α-(2-piperidyl)
 55
 benzhydryl alcohol (pirtradrol), 1'- (3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-[1',4'-bipiperidine]-4'-carboxamide (pirtramide), 7-
 chloro-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (prazepam), profadol, proheptazine,
 promedol, properidine, propoxyphene, *N*-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-*N*-(2-pyridyl)propionamide, methyl {3-[4-

methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoate} (remifentanil), 5-*sec*-butyl-5-ethylbarbituric acid (sebutabarbital), 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid (secobarbital), *N*-(4-methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidy)propionanilide (sufentanil), 7-chloro-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (temazepam), 7-chloro-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one (tetrazepam), ethyl (2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexene-1-carboxylate) (tilidine (*cis* and *trans*)), tramadol, 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine (triazolam), 5-(1-methylbutyl)-5-vinylbarbituric acid (vinylbital), (1*R*^{*,}2*R*^{*,})3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimethylamino)methyl-4-(p-fluorobenzoyloxy)-1-(m-methoxyphenyl) cyclohexanol and corresponding stereoisomeric compounds in each case and the corresponding derivatives thereof in each case, in particular esters or ethers, and the physiologically acceptable compounds thereof in each case, in particular salts and solvates.

- 4. A dosage form according to claim 2 or claim 3, **characterised in that** it comprises a stimulant selected from the group consisting of amphetamine, norpseudoephedrine, methylphenidate and in each case optionally the corresponding physiological compounds thereof, in particular the bases, salts and solvates thereof.
- 15 5. A dosage form according to any one of claims 1 to 4, **characterised in that** it comprises one or more viscosity-increasing [agents] selected from the group consisting of microcrystalline cellulose with 11 wt.% carboxymethylcelulose sodium, carboxymethylcellulose sodium, polyacrylic acid, locust bean flour, citrus pectin, waxy maize starch, sodium alginate, guar flour, iota-carrageenan, karaya gum, gellan gum, galactomannan, tara stone flour, propylene glycol alginate, apple pectin, lemon peel pectin, sodium hyaluronate, tragacanth, tara gum, fermented polysaccharide welan gum and xanthan gum.
- 20 6. A dosage form according to any one of claims 1 to 5, **characterised in that** it comprises the viscosity-increasing agents in a quantity of \geq 5 mg per dosage form, i.e. per administration unit.
- 25 7. A dosage form according to any one of claims 1 to 6 for oral administration.
- 8. A dosage form according to claim 7, **characterised in that** it assumes the form of a tablet, a capsule or of an oral osmotic therapeutic system (OROS).
- 30 9. A dosage form according to claim 7, **characterised in that** it assumes multiparticulate form, preferably in the form of microtablets, microcapsules, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets, preferably packaged in capsules or press-moulded into tablets.
- 35 10. A dosage form according to any one of claims 1 to 9, **characterised in that** it comprises at least one active ingredient at least partially in controlled release form.
- 11. A dosage form according to any one of claims 8 to 10, **characterised in that** it comprises a coating resistant to gastric juices.

40

Revendications

- 45 1. Forme d'administration solide, protégée contre les abus parentéraux, **caractérisée en ce qu'**elle comprend, outre une ou plusieurs substances actives ayant un potentiel d'abus, au moins un agent augmentant la viscosité en quantités telles qu'il forme un gel encore injectable contenant la ou les substances actives dans un extrait obtenu à l'aide de 10 ml d'eau à 25 °C à partir de la forme d'administration, ledit gel restant visuellement discernable pendant au moins 1 minute lorsqu'il est introduit avec une aiguille d'injection d'un diamètre de 0,9 mm dans une quantité supplémentaire d'eau chaude à 37 °C.
- 50 2. Forme d'administration selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** la substance active est une substance active pharmaceutique choisie dans le groupe constitué des opiacés, des opioïdes, des tranquillisants, de préférence les benzodiazépines, les stimulants et d'autres anesthésiques.
- 55 3. Forme d'administration selon la revendication 2, **caractérisée en ce que** la substance active est un opiacé, un opioïde, un tranquilliant ou un autre anesthésique choisi dans le groupe constitué du *N*-(1-[2-(4-éthyl-5-oxo-2-tétrazolin-1-yl)éthyl]-4-méthoxyméthyl-4-pipéridyl)propionanilide (alfentanil), de l'acide 5,5-diallylbarbiturique (allo-barbital), de l'allylprodine, de l'alphaprodine, de la 8-chloro-1-méthyl-6-phényl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzo-

diazépine (alprazolam), de la 2-diéthylaminopropiophénone (amfépramone), de la (\pm)- α -méthylphénéthylamine (amfétamine), du 2-(α -méthylphénéthylamino)-2-phénylacétone (amfétaminil), de l'acide 5-éthyl-5-isopentylbarbiturique (amobarbital), de l'aniléridine, de l'apocodéine, de l'acide 5,5-biéthylbarbiturique (barbital), de la benzylmorphine, du bázitramide, de la 7-bromo-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (bromazepam), de la 2-bromo-4-(2-chlorophényle)-9-méthyl-6H-thiéol[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazépine (brotizolam), du 17-cyclopropylméthyl-4,5 α -époxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthyl-propyl]-6-méthoxy-6,14-endo-éthanomorphinan-3-ol (buprémorphine), de l'acide 5-butyl-5-éthylbarbiturique (butobarbital), du butorphanol, du (7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-2-oxo-5-phényle-2H-1,4-benzodiazépin-3-yl)-diméthylcarbamate (camazépam), du (1S,2S)-2-amino-1-phényle-1-propanol (cathine/D-norpseudoéphédrine), du 7-chloro-N-méthyl (5-phényle-3H-1,4-benzodiazépin-2-ylamin-4-oxyde (chlorodiazépoxyde), de la 7-chloro-1-méthyl-5-phényle-1H-1,5-benzodiazépin-2,4(3H,5H)-dione (clobzam), de la 5-(2-chlorophényle)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (clonazépam), du clonitazen, de l'acide 7-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépin-3-carboxylique (clorazepat), de la 5-(2-chlorophényle)-7-éthyl-1-méthyl-1H-thiéno[2,3-e][1,4]diazépin-2(3H)-one (clotiazépam), de la 10-chloro-11b-(2-chlorophényle)-2,3,7,11b-tétrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazépin-6(5H)-one (cloxazolam), du (-)-méthyl-[3 β -benzoyloxy-2 β -(1 α H,5 α H)-tropancarboxylate] (cocaïne), du 4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7-morphinèn-6 α -ol (codéine), de l'acide 5-(1-cyclohexényle)-5-éthylbarbiturique (cyclobarbital), du cyclorphan, de la cyprénorphine, de la 7-chloro-5-(2-chlorophényle)-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (délorazépam), de la désomorphine, du dextromoramide, du (+)-(1-benzyl-3-diméthylamino-2-méthyl-1-phénylepropyl)propionate (dextropropoxyphène), de la dezocine, du diampromide, de la diamorphine, de la 7-chloro-1-méthyl-5-phényle-1H-1,4-benzodiatépin-2(3H)-one (diazépam), du 4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-6 α -morphinanol (dihydrocodéine), du 4,5 α -époxy-17-méthyl-3,6a-morphinanediol (dihydromorphine), du diménoxadol, du diméphétamol, du diméthylthiambutène, du dioxaphétylbutyrate, de la dipipanone, du (6aR,10aR)-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tétrahydro-6H-benzo[c]chromèn-1-ol (dronabinol), de l'eptazotine, de la 8-chloro-6-phényle-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépine (estazolam), de l'éthoheptazine, de l'éthylméthylthiambutène, de l'éthyl-[7-chloro-5-(2-fluorophényle)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazépine-3-carboxylate] (éthylflazépate), du 4,5 α -époxy-3-éthoxy-17-méthyl-7-morphinèn-6 α -ol (éthylmorphine), de l'étonitazène, du 4,5 α -époxy-7 α -(1-hydroxy-1-méthylbutyl)-6-méthoxy-17-méthyl-6,14-endo-étheno-morphinan-3-ol (étophine), de la N-éthyl-3-phényle-8,9,10-trinorboman-2-ylamine (fencamfamine), de la 7-[2-(α -méthylphénéthylamino)éthyl]-théophylline (fénétylline), du 3-(α -méthylphénéthylamino)propionitrile (fenproporex), le N-(1-phénéthyl-4-pipéridyl)propionanilide (fentanyl), de la 7-chloro-5-(2-fluorophényle)-1-méthyl-1H-1,4-benzodiazépine-2(3H)-one (fludiazépam), de la 5-(2-fluorophényle)-1-méthyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (flunitrazépam), de la 7-chloro-1-(2-diéthylaminoéthyl)-5-(2-fluorophényle)-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (flurazépam), de la 7-chloro-5-phényle-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (halazépam), de la 10-bromo-11b-(2-fluorophényle)-2,3,7,11b-tétrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazépin-6(5H)-one (haloxazolam), de l'héroïne, de la 4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-6-morphinanone (hydrocodone), de la 4,5 α -époxy-3-hydroxy-17-méthyl-6-morphinanone (hydromorphone), de l'hydroxypéthidine, de l'isométhadone, de l'hydroxyméthylmorphinane, de la 11-chloro-8,12b-dihydro-2,8-diméthyl-12b-phényle-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazépine-4,7(6H)-dione (kétazolam), de la 1-[4-(3-hydroxyphényle)-1-méthyl-4-piperidyl]-1-propanone (kétobémidone), de la (3S,6S)-6-diméthylamino-4,4-diphénylheptan-3-ylacétate (lévacétylméthadol (LAAM)), de la (-)-6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone (lévométhadone), du (-)-17-méthyl-3-morphinanol (lévorphanol), du lévophénacylmorphane, du lofentanil, de la 6-(2-chlorophényle)-2-(4-méthyl-1-pipérazinylméthylène)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépine-1(4H)-one (lopazolam), de la 7-chloro-5-(2-chlorophényle)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (lorazépam), de la 7-chloro-5-(2-chlorophényle)-3-hydroxy-1-méthyl-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (lormétaزépam), du 5-(4-chlorophényle)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), de la 7-chloro-2,3-dihydro-1-méthyl-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépine (médazépam), de la N-(3-chloropropyl)- α -méthylphénéthylamine (mefénorex), de la méperidine, du 2-méthyl-2-propyltriméthylénedicarbamate (méprobamate), du meptazinol, de la métazocine, de la méthylmorphine, de la N, α -diméthylphénéthylamine (métamfétamine), de la (\pm)-6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone (méthadone), de la 2-méthyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinone (methaqualone), du méthyl-[2-phényl-2-(2-pipéridyl)acétate] (méthylphénidate), de l'acide 5-éthyl-1-méthyl-5-phénylebarbiturique (méthylphénobarbital), de la 3,3-diéthyl-5-méthyl-2,4-pipéridinedione (méthypyrrhone), de la métopone, de la 8-chloro-6-(2-fluorophényle)-1-méthyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazépine (midazolam), du 2-(benzhydrylsulfanyl)acétamide (modafinil), du 4,5 α -époxy-17-méthyl-7-morphinène-3,6a-diol (morphine), de la myrophine, de la (\pm)-trans-3-(1,1-diméthylheptyl)-7,8,10,10a-tétrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9 (6 α H)-one (nabilone), du nalbuphène, de la nalorphine, de la narcéine, de la nicomorphine, de la 1-méthyl-7-nitro-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (nimétaزépam), de la 7-nitro-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (nitrazépam), de la 7-chloro-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (nordazépam), du norlévorphanol, de la 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-hexanone (norméthadone), de la normorphine, de la norpipanone, de la sève coagulée des plantes appartenant à la famille Papaver somniferum (opium), de la 7-chloro-3-hydroxy-5-phényle-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (oxazépam), de la (cis-trans)-10-chloro-2,3,7,11b-tétrahydro-2-méthyl-11b-phényloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazépin-6(5H)-one (oxazo-

lam), de la 4,5 α -époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthyl-6-morphinanone (oxycodone), de l'oxymorphone, des plantes et des parties de plantes appartenant à la famille Papaver somniferum (Papaver somniferum) (y compris la sous-famille setigerum), du papaveretum, de la 2-imino-5-phényl-4-oxazolidinone (pémoline), du 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-diméthyl-3-(3-méthyl-2-butényl)-2,6-méthano-3-benzazocin-8-ol (pentazocine), de l'acide 5-éthyl-5-(1-méthylbutyl)-barbiturique (pentobarbital), de l'éthyl-1-méthyl-4-phényl-4-pipéridinecarboxylate) (péthidine), de la phénadoxone, du phénomorphan, de la phénazocine, de la phénopéridine, de la piminodine, de la pholcodéine, de la 3-méthyl-2-phénylmorpholine (phenmétrazine), de l'acide 5-éthyl-5-phénylbarbiturique (phénobarbital), de la α,α -diméthylphénéthylamine (phentermine), de la 7-chloro-5-phényl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazépin-2 (3H)-one (pinazépam), de l'alcool α -(2-pipéridyl)benzhydrylique (pipradrol), de la 1'-(3-cyano-3,3-diphénylpropyl) [1,4'-bipipéridine]-4'-carboxamide (piritramide), de la 7-chloro-1-(cyclopropylméthyl)-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (prazépam), du profadol, de la proheptazine, du promédol, de la propéridine, du propoxyphène, du N-(1-méthyl-2-pipéridinoéthyl)-N-(2-pyridyl)propionamide, du méthyl{3-[4-méthoxycarbonyl-4-(N-phénylpropanamido)pipéridino]propanoate} (rémifentanil), de l'acide 5-sec-butyl-5-éthylbarbiturique (secbutabarbital), de l'acide 5-allyl-5-(1-méthylbutyl)-barbiturique (sécobarbital), du N-[4-méthoxyméthyl-1-[2-(2-thienyl)éthyl]-4-pipéridyl]propionanilide (sufentanil), de la 7-chloro-2-hydroxy-méthyl-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (témaزépam), de la 7-chloro-5-(1-cyclohexenyl)-1-méthyl-1H-1,4-benzodiazépin-2(3H)-one (tétrazépam), de l'éthyl-(2-diméthylamino-1-phényl-3-cyclohexène-1-carboxylate) (tilidine (cis et trans)), du tramadol, de la 8-chloro-6-(2-chlorophényl)-1-méthyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépine (triazolam), de l'acide 5-(1-méthylbutyl)-5-vinylbarbiturique (vinylbital), du (1R*,2R*)-3-(3-diméthylamino-1-éthyl-2-méthyl-propyl)-phénol, du (1R, 2R, 4S)-2-[diméthylamino]méthyl-4-(p-fluorobenzoyloxy)-1-(m-méthoxyphényl)cyclohexanol, ainsi que des composés stéréoisomères correspondants respectifs et leurs dérivés correspondants respectifs, notamment ester ou éther, et leurs composés pharmaceutiquement acceptables respectifs, notamment sels et solvates.

- 4. Forme d'administration selon la revendication 2 ou 3, **caractérisée en ce qu'elle comprend un stimulant choisi dans le groupe constitué de l'amphétamine, la norpseudoéphédrine, le méthylphénidate et le cas échéant leur composés physiologiques correspondants respectifs, notamment leurs bases, sels et solvates.**
- 5. Forme d'administration selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents augmentant la viscosité choisis dans le groupe constitué de la cellulose microcristalline avec 11 % en poids de carboxyméthylcellulose de sodium, de la carboxyméthylcellulose de sodium, de l'acide polyacrylique, de la farine de graine de caroube, de la pectine de citrus, de l'amidon de maïs cireux, de l'alginate de sodium, de la gomme de guar, de la carraghénane iota, de la gomme karaya, de la gomme gellane, de la galactomannane, de la farine de tara, de l'alginate de propyléneglycol, de la pectine de pomme, de la pectine d'écorce de citron, de l'hyaluronate de sodium, de la tragacanthe, de la gomme de tara, de la gomme welan-polysaccharide fermenté et de la gomme xanthane.**
- 6. Forme d'administration selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisée en ce qu'elle contient l'agent augmentant la viscosité en une quantité \geq 5 mg par forme d'administration, c.-à-d. par unité posologique.**
- 7. Forme d'administration selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour application orale.
- 8. Forme d'administration selon la revendication 7, **caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé, d'une gélule ou sous la forme d'un système thérapeutique osmotique oral (OROS).**
- 9. Forme d'administration selon la revendication 7, **caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme multiparticulaire, de préférence sous la forme de microcomprimés, de microgélules, de micropastilles, de granulés, de sphéroïdes, de perles ou de pastilles, de préférence remplie dans des gélules ou pressée en des comprimés.**
- 10. Forme d'administration selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, **caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une substance active au moins en partie sous une forme retardée.**
- 11. Forme d'administration selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, **caractérisée en ce qu'elle comprend un revêtement résistant au suc gastrique.**

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 4070494 A [0004]
- WO 95120947 A [0005]
- EP 693475 A [0014]
- EP 780369 A [0014]
- US 4612008 A [0023]
- US 4765989 A [0023]
- US 4783337 A [0023]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- KURT H. BAUER ; K. LEHMANN ; HERMANN P. OSTERWALD ; ROTHGANG, GERHART. Coated Pharmaceutical Dosage Form - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials. Medpharm Scientific Publishers, 1998 [0019]
- KURT H. BAUER ; K. LEHMANN ; HERMANN P. OSTERWALD ; ROTHGANG, GERHART. Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials. Medpharm Scientific Publishers, 1998 [0030]